Aus der Frauenklinik Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN GLUCOSETOLERANZ, INSULINSEKRETION UND SCHWANGERSCHAFTS-HORMONEN IN DER NORMALEN UND BE-DROHTEN FRÜH-SCHWANGERSCHAFT

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Gisela Hirsch-Flader, geb. Flader

Glauchau

1978

Aus der Frauenklinik Charlottenburg
der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. H. Lax

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN GLUCOSETOLERANZ, INSULINSEKRETION UND SCHWANGERSCHAFTS-HORMONEN IN DER NORMALEN UND BE-DROHTEN FRÜH-SCHWANGERSCHAFT

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Gisela Hirsch-Flader, geb. Flader
Glauchau

Referent: Prof. Dr. K. Staffeldt

Korreferent: Prof. Dr. E. Saling

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1.3.1978

Inhalt Seite

1.0	Einleitung	3
1.1	Einführung in die Problematik und allgemeine Fragestellung	3
1.2	Kohlenhydratstoffwechsel und Regulation außerhalb der Schwangerschaft, in der normalen und diabetischen Schwangerschaft	4
1.3	Physiologie und spezielle Wirkung der Schwangerschaftshormone auf den Kohlenhydratstoffwechsel	6
	1.3.1 HCG	6
	1.3.2 HPL	6
	1.3.3 Oestrogene und Progesteron	7
1.4	Spezielle Fragestellung	8
2.0	Probanden und Methoden	9
2.1	Vergleichsgruppen und Versuchsdurchführung	9
2.2	Bestimmung von Glucose, k - Wert und Insulin	11
2.3	Hormonbestimmung	12
2.4	Übersicht über die erfaßten klinischen Befunde	15
2.5	Statistische Methoden	16
3.0	Ergebnisse	17
3.1	Auswertung des intravenösen Glucose-Toleranz-Tests, Nüchtern-Glucose, Glucoseassimilation, k - Werte	17
3.2	Auswertung der Insulinwertbestimmung, Nüchtern - Insulin, Verlauf	21
3.3	Auswertung der Hormonbestimmung von HCG, HPL, Gesamtoestrogenen und Progesteron	26

Inhalt Seite

3.4 Auswertung der klinischen Anamnese
Potentielle diabetische Merkmale 26

Frühere Geburten, frühere Aborte 28

Histologie des aktuellen Abortmaterials,
Antikonzeptiva 30

4.0 Diskussion der Untersuchungsergebnisse 32

5.0 Zusammenfassung 36

6.0 Literatur 39

1.0 Einleitung

1.1 Einführung in die Problematik und allgemeine Fragestellung

Die Fertilität von Diabetikerinnen lag vor Entdeckung und Einführung des Insulins bei 2% (HEISIG) bis 5% (HOECHST). Die mütterliche Letalität betrug 50-60% (HOECHST,HORKY), die kindliche Mortalität lag ebenfalls bei 50-60% (HEISIG,HÜTER). Die Aborthäufigkeit der Diabetikerinnen vor Beginn der Insulin-Ära wird mit 30-50% (HOECHST) bzw. mit 20% (HEISIG) angegeben.
Obwohl sich diese Prozentzahlen unter intensiver Stoffwechselführung erheblich verringert haben, liegt die perinatale Sterblichkeit immer noch bei 7-20% und ist damit um ein vielfaches höher als bei Kindern von stoffwechselgesunden Frauen.
Neben dieser erhöhten perinatalen Mortalität treten bei Diabetikerinnen vermehrt Gestosen, Hydramnien, übergroße Kinder und unreife Neugeborene als weitere Schwangerschaftskomplikation auf.

Über die Aborthäufigkeit von Diabetikerinnen gibt es unterschiedliche Angaben. HEISIG, JONES, HÜTER und WORM finden keinen Unterschied gegenüber Stoffwechselgesunden und geben die Abortfrequenz für manifest erkrankte, aber eingestellte und beobachtete Frauen mit 10% an.
MAYER fand bei Patientinnen, deren Diabetes erst in oder nach einer Schwangerschaft diagnostiziert wurde, eine Abortrate von 23%.

PFEIFFER gibt bei diabetischer und prädiabetischer Stoffwechsellage eine Abortfrequenz von 20% in der Früh-Schwangerschaft an.
Die unterschiedlichen Angaben der Autoren weisen darauf hin, daß die Aborthäufigkeit dann höher ist, wenn der Diabetes bei Beginn der Schwangerschaft noch nicht bekannt gewesen ist.
Es schließt sich die Frage an, ob dieses auch für einen latenten oder subklinischen Diabetes mellitus gilt.
Diese Fragestellung ist der Anlaß für die vorliegende Untersuchung.
Es soll der Frage nachgegangen werden, ob Frauen, die in der Früh-Schwangerschaft Zeichen eines Abortus imminens oder incipiens aufweisen, in ihrem Kohlenhydrat-Stoffwechsel sich von Frauen mit normaler Früh-Schwangerschaft unterscheiden.

1.2 Kohlenhydrat-Stoffwechsel und Regulation außerhalb der Schwangerschaft, in der normalen und diabetischen Schwangerschaft

Um eine optimale Glucosekonzentration im Blut aufrecht zu erhalten, verfügt der Organismus über ein kompliziertes Überwachungs- und Regelsystem.
Im stoffwechselgesunden Organismus besteht ein Nüchtern-Blutzucker (Nü-BZ) zwischen 60 und 100 mg%, der post prandial auf Werte bis zu 180 mg% ansteigen kann.
Entsprechend der Stärke des Glucosereizes wird Insulin aus den β-Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas freigesetzt und fördert den Einstrom von Glucose in die Zellen, indem es die Permeabilität der Zellmembran verändert. Auch für den weiteren Verlauf der Glucoseverwertung ist das Insulin bedeutsam (BÜHLMANN/FROESCH).

Während der Schwangerschaft ist dieses Regelsystem verstärkten Belastungen ausgesetzt, da sich eine zunehmende "Insulinresistenz" herausbildet. Dabei ist der stoffwechselgesunde Organismus in der Lage, durch Ausschöpfung seiner Insulinreserven annähernd den gleichen Glucosespiegel wie außerhalb der Schwangerschaft aufrecht zu erhalten (SPELLACY).
Ist der Organismus nicht mehr in der Lage, sich dem steigenden Insulinbedarf durch eine Funktionssteigerung anzupassen, kann sich aufgrund der Mehrbelastung während der Schwangerschaft ein temporärer Diabetes (Schwangerschafts-Diabetes) entwickeln, der nach der Schwangerschaft wieder in ein normales Stoffwechselverhalten übergehen, sich aber auch manifestieren kann (HAMBSCH,HEISIG). Während und nach der Schwangerschaft durchgeführte Glucose-Toleranz-Tests dokumentieren diese Änderung der Stoffwechselsituation (STAFFELDT u.M. Lit.51).

Bei insulinpflichtigen diabetischen Frauen kommt es in der Früh-Schwangerschaft häufig zu einer Besserung der Stoffwechsellage. Es können Hypoglykämien auftreten, wenn die Vorschwangerschaftsdosis des Insulins beibehalten wird. Im weiteren Verlauf der Schwangerschaft steigt bei ca. 75% aller Diabetikerinnen der Insulinbedarf an.
Bei 20% der Frauen wurde ein gleichbleibender und bei 5% der Frauen sogar ein abfallender Insulinbedarf gegenüber der Vorschwangerschaftsdosis ermittelt (HEISIG,MOHNIKE).

Die Aufrechterhaltung einer normalen Glucosehomöostase ist für die embryonale und foetale Entwicklung von Bedeutung. Kommt es während der Organogenese zu Hyper- oder Hypoglykämien, können sich Mißbildungen einstellen (HÜTER,HALLER), wobei Hypoglykämien schwerwiegender zu werten sind.

1.3 Physiologie und spezielle Wirkung der Schwangerschafts-Hormone auf den Kohlenhydrat-Stoffwechsel

Die Glucosehomöostase wird durch eine Schwangerschaft insofern beeinflußt, als zahlreiche Hormone, die außerhalb der Schwangerschaft einen geringen Einfluß auf den KH-Stoffwechsel ausüben, in der Schwangerschaft im erhöhten Maß gebildet werden und dadurch ihr Stoffwechseleinfluß bedeutsamer wird.

1.3.1 Human Chorion Gonadotropien - HCG -

HCG wird von den Trophoblasten gebildet. Die Konzentration im Blut und Urin steigt zwischen der 4. und 8. Schwangerschaftswoche (SSW) stark an. Ein Konzentrationsmaximum wird zwischen der 8. und 12. SSW erreicht. Zwischen der 12. und 16. SSW geht die Konzentration auf geringere Werte zurück, die während der gesamten Schwangerschaft erhalten bleiben.
HCG hält die Corpus-luteum-Funktion aufrecht, bis die Placenta genügend Progesteron für das weitere Bestehen der Schwangerschaft produziert (GRÖSCHEL-STEWART,FUCHS).
Eine verminderte HCG-Produktion und -Ausscheidung zeigt einen drohenden Abort an (BUSCH u.M.).

In tierexperimentellen Versuchen wurde die Stoffwechselwirkung des HCG untersucht. Es ist anzunehmen, daß HCG eine direkte Wirkung auf das Wachstum der Inselzellen des Pankreas hat. Die β-Zellen waren dabei stärker betroffen als die α-Zellen (HEISIG,CRISTOFOLINI).

1.3.2 Human Placenta Lactogenes Hormon - HPL -

HPL wird von den Synzytiotrophoblasten in der Placenta gebildet. Es ist von der 6. SSW an im mütterlichen Serum nachweisbar. Seine Konzentra-

tion steigt mit zunehmender Placentareife kontinuierlich bis zu Plateauwerten im III. Trimenon an (SINGER,JOSIMOVICH). Schon kurz nach der Entbindung ist es - entsprechend der Halbwertzeit - im mütterlichen Blut nicht mehr nachweisbar.

Die diabetogene Wirkung auf den Stoffwechsel konnte an Versuchspersonen demonstriert werden. Es kam unter HPL-Infusion in physiologischen Mengen nach Glucosereiz zu einer signifikant gesteigerten Insulinsekretion. Die Glucosetoleranz war jedoch verringert. Das entspricht der Vorstellung, daß HPL zu einem peripheren Insulinantagonismus führt (HEISIG,TYSON).
Außerdem erhöht es die Konzentration der freien Fettsäuren.

Übereinstimmung besteht darin, daß das HPL energiereiche Substrate für den Foeten bereitstellt, dabei anabole und katabole Wirkung hat und die Insulinsekretion beeinflußt (SERRANO-RIOS,GRUMBACH).

1.3.3 Oestrogene und Progesteron

Oestrogene und Progesteron werden in den ersten Wochen der Gravidität überwiegend vom Corpus luteum, im weiteren Verlauf der Schwangerschaft von den Synzytiotrophoblasten gebildet.
Die Oestrogen-Produktion während des I. Trimenons ist gering. Nach der 10. bis 12. SSW erfolgt ein stärkeres Ansteigen bis zur 24. bis 26. Woche. Drei bis vier Wochen vor der Geburt steigt die Produktion erneut steil an.

Die Progesteron-Konzentration steigt während der gesamten Schwangerschaft kontinuierlich an. Aufgrund seiner kurzen biologischen Halbwertzeit wird es nach dem Abort schnell aus dem Serum eliminiert (KYANK,FUCHS).

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben über die Wirkungsweise von Oestrogen und Progesteron im Stoffwechsel (SPELLACY, HEISIG, HORKY).
So werden im Tierversuch Hyperplasie, Hypertrophie und Proliferation der β-Zellen beschrieben, die den Oestrogenen zugeschrieben werden.
Es zeigte sich eine gesteigerte Insulinsekretion mit erniedrigten Glucosewerten nach Oestrogengaben (HOUSSAY, SPELLACY). Die Oestrogene bewirken eine vermehrte Lipolyse, die zum Anstieg der freien Fettsäuren im Serum führen. Diese hemmen wieder die Insulinwirkung an der Zelle. Es muß daher offenbleiben, ob die Veränderung am Pankreas nicht sekundär ist, weil in der Peripherie mehr Insulin gebraucht wird, um die Homöostase aufrecht zu erhalten.
Dem Oestrogen ist eher ein antagonistischer Effekt zuzuschreiben.
Gleiches gilt wohl auch für das Progesteron, aber offensichtlich weniger ausgeprägt. So bezweifeln einige Autoren die Wirkung von Progesteron auf den Stoffwechsel (HORKY), andere schreiben ihm eine Erniedrigung der Insulinwirkung zu.

1.4 Spezielle Fragestellung

Nach diesem Überblick über den Einfluß verschiedener Schwangerschafts-Hormone auf den KH-Stoffwechsel, kann die im Abschnitt 1.1 formulierte allgemeine Fragestellung weiter differenziert werden:

1. Ist die <u>Glucosetoleranz</u> während der normalen Früh-Schwangerschaft (FSS) gegenüber der bedrohten verändert ?

2. Ist die Insulinsekretion während der normalen FSS gegenüber der bedrohten verändert ?

3. Wie verhalten sich "Schwangerschafts-Hormone" gegenüber dem KH-Stoffwechsel in der normalen und bedrohten FSS ?

4. Lassen sich aus der Anamnese der Patientinnen mit akut bedrohter FSS gegenüber Patientinnen mit normal verlaufender FSS vermehrt Hinweise auf das Vorliegen eines potentiellen Diabetes mellitus feststellen ?

Unter den Aspekten dieser differenzierten Fragestellung wurden die Probanden ausgewählt (Kapitel 2.0) und die Befunde im Ergebnisteil dargestellt (Kapitel 3.0).

2.0 Probanden und Methoden

2.1 Vergleichsgruppen und Versuchsdurchführung

Die Untersuchungen, die der vorliegenden Arbeit zugrunde liegen, wurden an 73 Patientinnen in der Frauenklinik Charlottenburg der Freien Universität Berlin zwischen Juni 1973 und Januar 1974 durchgeführt.

Untersucht wurden:

Gruppe I 25 Patientinnen mit normal verlaufender Früh-Schwangerschaft. Die Patientinnen hatten die Frauenklinik im Rahmen des Prospektiv-Untersuchungs-Programms der DFG aufgesucht.

Gruppe II 23 Patientinnen mit Abortus imminens, die sich wegen Blutungen und/oder starken Kontraktionen in stationärer Behandlung befanden.

Gruppe III 25 Patientinnen mit Abortus incipiens sive incompletus, die wegen starker Blutungen bei geöffnetem Cervixcanal oder nach Abgang von Gewebsteilen in die Klinik aufgenommen worden waren.

Im Gesamtkollektiv wurden nur normalgewichtige (lt. GEIGY-Tabelle), nicht-diabetische Schwangere erfaßt.
Durchschnittsalter aller Probandinnen 28.7 Jahre, mittlere Körpergröße 162.8 cm und mittleres Körpergewicht 56.5 kg.

Bei allen 73 Patientinnen wurde der i.v.GTT bis zum Ende des 4. Schwangerschaftsmonats durchgeführt. Dem intravenösem GTT wurde dabei gegenüber dem oralen GTT der Vorzug gegeben, da mit diesem Test seit mehreren Jahren an der Klinik Erfahrungen vorlagen und dieser Test auch im DFG - Programm für die Kontrolle des KH - Stoffwechsels eingeführt war.

Den Patientinnen wurde morgens 0.33 g Glucose pro kg Körpergewicht als 50% -ige Glucoselösung innerhalb von 3 min. in die Kubitalvene injiziert (Test nach CONARD).
Die Patientinnen sollten an den Tagen zuvor mindestens 150 g Kohlenhydrate pro Tag zu sich genommen haben.
Der Test wurde an den liegenden Patientinnen vorgenommen. Die ambulant bestellten hatten ca. 1/2 h Ruhe vor Testbeginn, womit der Einfluß der

Muskeltätigkeit auf den KH - Stoffwechsel ausgeschaltet werden sollte.

Das Blut für die Bestimmung von Blutzucker, Insulin und zusätzlich auch HCG, Progesteron, Oestrogen und HPL wurde aus der Vene entnommen, wobei die Venenkanüle mit einer langsam tropfenden, physiologischen Kochsalzlösung offengehalten wurde.
Die Blutentnahme für die Glucosebestimmung erfolgte vor, sowie 15, 22, 30, 37 und 45 min. nach der Injektion.

2.2 Bestimmung von Glucose, k - Wert und Insulin

Die Blutmenge für die Glucosebestimmung (1 ml) wurde unmittelbar aus dem Vollblut entnommen. Die mit der "Biochemica - Test - Kombination" der Fa. C.F.Boehringer, Mannheim, enzymatisch ermittelten Glucosewerte wurden auf semilogarithmisches Papier aufgetragen. Da der Glucoseabfall zwischen der 15. und 45. min. einer exponentiellen Funktion entsprechend erfolgt, liegen die Werte auf einer Geraden.
Für jede der 73 Patientinnen wurde in dieser Weise der Glucoseabfall graphisch ermittelt (Abbildung 1 - Muster -).

Der Glucoseassimilationskoeffizient (k - Wert) - ein Maß für die Elimination der Glucose aus der Blutbahn - läßt sich nach der Formel

$$k = \ln 2 \cdot 100 / t = 69.3 / t$$

ermitteln. Dabei ist t die Zeit, die zwischen dem höchsten Blutzuckerwert und dem Abfall des Blutzuckers auf die Hälfte dieses Wertes liegt. Die Zeit t darf interpoliert werden (HEISIG).

Für die Serum - Insulinbestimmung wurde das Restblut zentrifugiert und das Serum bei - 20 ^{o} C eingefroren.
Das Insulin wurde im Hormonlabor der Endokrinologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin der Universität Frankfurt [1] radio - immunologisch nach dem Verfahren von MELANI u. M. bestimmt.
Der Transport nach Frankfurt a.M. erfolgte in Thermobehältern per Luftfracht, so daß die Gefrierkette nicht unterbrochen wurde.

2.3 Hormonbestimmung

Die Gesamtoestrogene, Progesteron, HPL und das HCG i.S. wurden im Hormonlabor der Frauenklinik [2] bestimmt.

Die HPL - Bestimmung wurde mit dem HPL (^{125}J) - Immunoassay - Kit der Fa. Amersham Buchler, Braunschweig, vorgenommen. Für die Proben wurden die Testbereiche B und C verwendet, die während der 11. bis 21. SSW bzw. zwischen der 7. und 10. SSW die maximale Genauigkeit aufweisen.

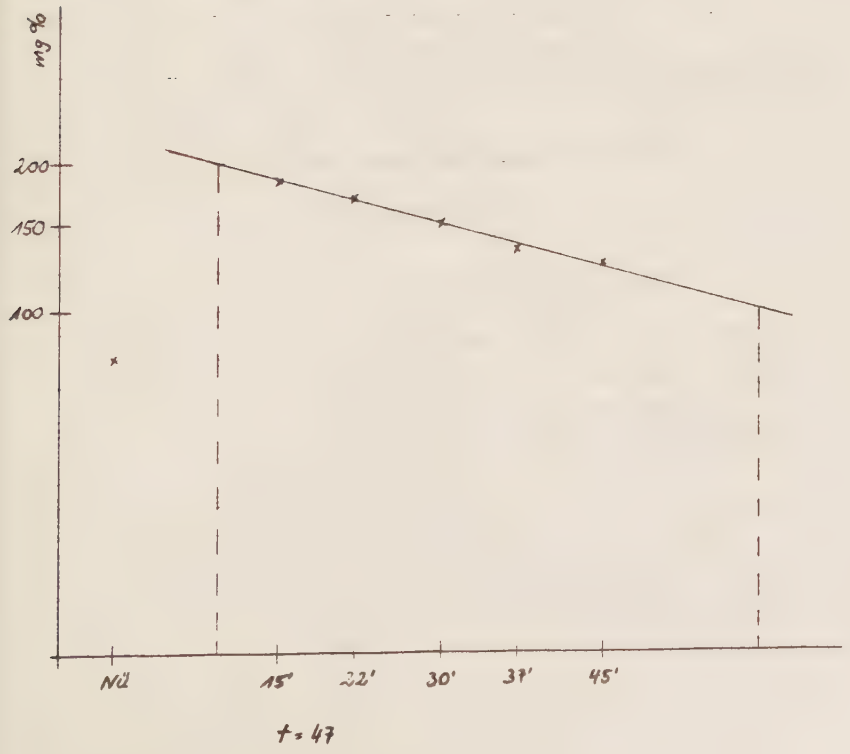
---

1) Den Herren Prof.Dr.Schöffling und Prof.Dr. Bayer, sowie Frl. Ette danke ich für die freundliche Übernahme und Durchführung der Insulinbestimmung.

2) Den Herren Prof.Dr. Nevinny-Stickel und Dr. Schmidt-Gollwitzer, sowie Frl. Schmidt möchte ich für die Durchführung der HCG,HPL, Oestrogen und Progesteronbestimmung danken.

Abbildung 1: Graphische Ermittlung des k-Wertes
- Muster -

Lfd. Nummer: XLI	P. , Doris geb. 24.7.50		30.10.73
Gruppe III	Blutzuckerwerte in mg%		
	Nü	80	
	15'	187	
	22'	170	k= 69.3/47= 1.47
	30'	150	
	37'	134	
	45'	125	



Das Prinzip der Radioimmunoassay - Methode (RIA) beruht auf der Konkurrenz des HPL der zu untersuchenden Proben (bzw. des Standardserums) und des jodierten HPL (^{125}J) um die Bindungsvalenz eines HPL - spezifischen Antikörpers.

Die Totaloestrogene wurden nach der RIA - Methode nach CHARCOAL bestimmt. Dabei wurde als Antikörper 17.3 - Oestradiol-succinyl - BSA (CALDWELL) verwendet.

Zur Bestimmung des Progesterons wurde das AK 3 - Progesteron-succynat verwendet.

HCG im Urin wurde mit dem "Pregnostikon"- Test immunologisch nach der Methode von WIDE bestimmt.

2.4 Übersicht über die erfaßten klinischen Befunde

Neben den in Abschnitt 2.2 genannten laborchemischen Daten wurden von allen Patientinnen die folgenden klinischen Befunde erfaßt:

1. Alter
2. Größe
3. Gewicht
4. Schwangerschaftswoche
5. frühere Geburten
6. frühere Aborte
7. Pille ja/nein, Monate vor Beginn der Schwangerschaft abgesetzt

Diabetische Anamnese

8. Diab. Verwandtschaft I^{o}
9. Diab. Verwandtschaft II^{o}
10. frühere Totgeburten
11. frühere Kinder über 4ooo g Gewicht

Komplikation der Gravidität

12. Hyperemesis

Nur für Gruppe II - Abortus imminens - erfaßt

13. Blutungen nach Art (leicht,mittel,schwer)
14. Dauer der Blutung insgesamt
15. Tage vor dem GTT aufgehört
16. Tage nach dem GTT aufgehört

Nur für Gruppe III - Abortus incipiens - erfaßt

17. Cürettage post GTT
18. Histologie des Abortmaterials

2.5 Statistische Methoden [1]

Bei allen Stichprobenvergleichen des Ergebnisteils wurden für die meßbaren Größen das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) errechnet.

Insulin und k - Werte erwiesen sich als nicht normal verteilt, sondern streuten stärker zu höheren Werten. Deshalb wurde hier zusätzlich der Zentralwert bzw. Median (M) mit seinem 95% Vertrauensbereich nach der Methode von THOMPSON (CAMPELL) ermittelt.
Für diese Variablen wurde beim Stichprobenvergleich der U - Test nach WILCOXON verwendet.

Wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, wurden die Gruppenunterschiede für eine Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0.05$ geprüft.

Mit freundlicher Unterstützung des Fachbereiches 20 der Technischen Universität Berlin konnten sämtliche klinischen und laborchemischen Befunde über Lochkarten dem IBM - Rechner 370/158 zugeführt und nach dem SPSS - Programm (NORC) gerechnet werden [2].

---

1) Dem Herrn Dipl.-Physiker Pachaly danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Aufbereitung und Auswertung der statistischen Daten.

2) Im Rahmen des Forschungsprojektes: Untersuchung von Statistik-Systemen und ihre Anwendbarkeit in der medizinischen Datenverarbeitung.

3.0 Ergebnisse

3.1 Auswertung des intravenösen Glucose-Toleranz-Tests, Nüchtern-Glucose Glucoseassimilation, k - Wert

In der normalen Schwangerschaft ist nach SPELLACY der Nüchtern - Blutzucker gegenüber dem von nichtgraviden Frauen erniedrigt.
In der angelsächsischen Literatur werden von SPELLACY und FUCHS Normwerte des Nü - BZ von 90 - 110 mg% angegeben.
In der deutschen Literatur Normwerte von 60 - 100 mg% (MEHNERT).

Die Mittelwerte ($\bar{x}$) der von mir ermittelten Nü - BZ - Werte der Frauen aller drei Untersuchungsgruppen liegen innerhalb der Normbereiche. Gruppe I erreicht 76.5 mg%, die Gruppen II und III 82.0 mg%. (Siehe Tabelle 1).
Dabei besteht zwischen dem Nü - BZ der Frauen mit normal verlaufender Schwangerschaft (Gruppe I) und dem der Frauen mit bedrohter Schwangerschaft (Gruppen II und III) ein signifikanter Unterschied ($p<5\%$).

Die Aufnahme der Glucose in die Zelle erfolgt zunächst rasch, später langsamer. Der Konzentrationsabfall der Glucose im Blut - einsetzend nach 15 min. - ist daher ein Maßstab für die insulinabhängige Einschleusung des Zuckers in die Zellen (HÜTER).
Für jede der drei Gruppen von Schwangeren wurde für jeden Zeitpunkt der Blutentnahme der Mittelwert ($\bar{x}$) und der Median (M) der Glucosekonzentration errechnet (Siehe Tabelle 1).
In der Abbildung 2 sind die Mediane der Glucose-Konzentration in mg% semilogarithmisch über der Zeit aufgetragen.

Die Verläufe weisen signifikante Unterschiede auf.

Schwangere mit	n		Nüchtern-Blutzucker in mg %	Blutzuckerwerte während des i.v. GTT in mg %					k - Wert
				15'	22'	30'	37'	45'	
normaler Schwangerschaft		$\bar{x}$	76.5 ± 2.7	163.7 ± 5.2	130.4 ± 5.9	101.3 ± 5.2	88.0 ± 6.3	76.9 ± 6.0	3.04 ± 0.20
		M	73.5	161.9	128.4	103.5	83.0	68.6	3.19
Gruppe I	25	M_o	77.0	180.0	142.0	120.0	107.0	93.0	3.55
		M_u	70.0	152.0	114.0	85.0	68.0	59.0	2.56
Abortus imminens		$\bar{x}$	82.0 ± 2.6	176.0 ± 6.5	155.8 ± 6.2	131.0 ± 6.7	118.5 ± 6.9	102.5 ± 6.3	2.03 ± 0.19
		M	82.0	176.5	156.0	128.5	119.5	103.5	1.84
Gruppe II	23	M_o	89.0	196.0	170.0	147.0	137.0	127.0	2.30
		M_u	73.0	160.0	140.0	117.0	98.0	88.0	1.44
Abortus incipiens sive incompletus		$\bar{x}$	81.9 ± 1.9	202.3 ± 3.9	175.5 ± 5.0	152.4 ± 5.1	136.8 ± 6.4	126.7 ± 6.3	1.68 ± 0.12
		M	82.0	206.3	173.5	160.5	142.0	134.0	1.57
		M_o	86.0	217.0	193.0	173.0	159.0	148.0	1.73
Gruppe III	25	M_u	76.0	186.0	157.0	128.0	119.0	106.0	1.41

Tabelle 1: k-Werte, Nüchtern-Blutzucker und Blutzuckerwerte der untersuchten Patientinnen während des i.v. GTT in mg %
Mittelwert = $\bar{x}$ ± s.e.m. , Median = M , M_o + M_u = oberer und unterer Grenzwert des 95%-Vertrauensbereiches

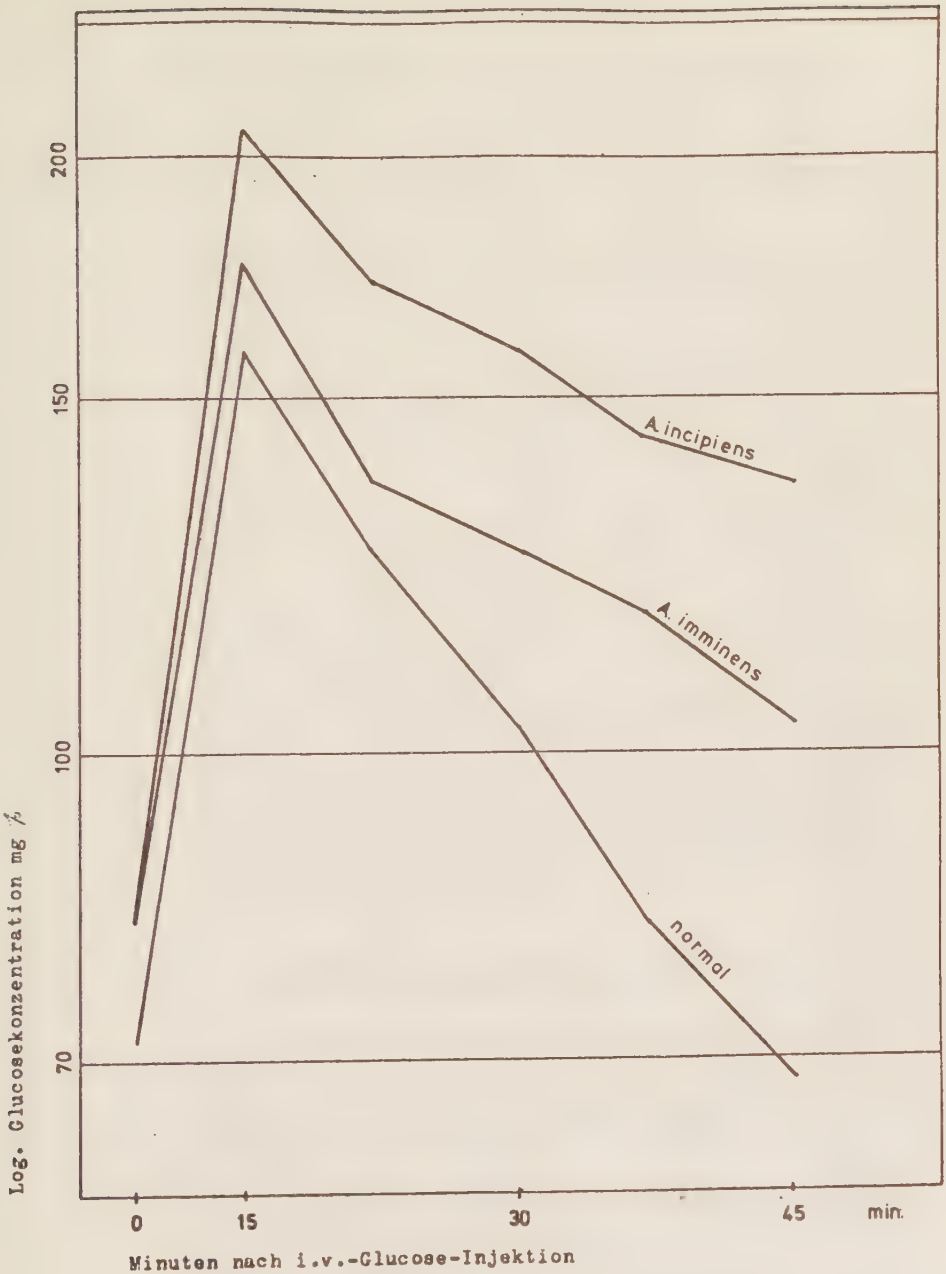


Abbildung 2: Glucoseassimilation der untersuchten Patientinnen während des i.v. GTT

Schwangere mit		
normaler Schwangerschaft Gruppe I	Abortus imminens Gruppe II	Abortus incipiens s.inc. Gruppe III
	0.96	0.80 0.86 0.99
1.30 1.33 1.37 1.98	1.13 1.22 1.29 1.37 1.40 1.44 1.47 1.54 1.73 1.81 1.84 1.87 1.92	1.20 1.31 1.36 1.39 1.41 1.41 1.43 1.46 1.47 1.52 1.57 1.61 1.70 1.71 1.72 1.73 1.80 1.83
2.30 2.35 2.50 2.56 2.61 2.67 2.73	2.16 2.30 2.38 2.39 2.61 2.78	2.10 2.31 2.39
3.01 3.23 3.30 3.30 3.38 3.38 3.55 3.55 3.58 3.74	3.95	3.10 3.30
4.08 4.30 4.60	4.78	
5.35		

Tabelle 2 : k-Werte der untersuchten Patientinnen (Übersicht über die Einzelwerte)

In allen drei Gruppen wird 15 min. nach Glucosereiz der höchste Wert erreicht. Dabei weisen die Verläufe der Gruppe I und der Frauen mit Abortus imminens - ausgehend von den unterschiedlichen Nü - Werten - den gleichen Anstieg auf. (Erreicht werden 161.9 bzw. 176.5 mg%).
Bei den Frauen mit Abortus incipiens erreicht der Blutzucker nach 15 min. mit 206.3 mg% den höchsten Wert insgesamt.
Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 45 min. unterschreiten die Blutzuckerwerte der Gruppe I die Nü - BZ - Ausgangswerte.

Bei den Gruppen II und III erfolgt die Glucoseassimilation gegenüber der Gruppe I verzögert. Nach 45 min. werden Konzentrationswerte (Mediane) von 103.5 und 134.0 mg% erreicht.

Den unterschiedlichen Kurvenverläufen entsprechen die k - Werte (Tabelle 1).
Auch die k - Werte unterscheiden sich signifikant ($p<5\%$). Der Median für die Gruppe I beträgt 3.19, für die Gruppe II 1.84 und für die Gruppe III 1.57. Deutlich wird dieser Unterschied auch bei einer Aufteilung der einzelnen k - Werte in jeder der drei Gruppen (Tabelle 2).

3.2 Auswertung der Insulinwertbestimmung Nüchtern - Insulin, Verlauf

Nach SPELLACY und HAGEN wird bei stoffwechselgesunden Schwangeren ein progredienter und signifikanter Abfall des Nü - Insulinspiegels gegenüber Nichtschwangeren beobachtet.

In Tabelle und Abbildung 3 sind die ermittelten Insulinwerte zusammengestellt. Dabei besteht zwischen der Basalsekretion des Insulins der Gruppe I und den der Gruppen II und III ein signifikanter Unterschied ($p < 5\%$).

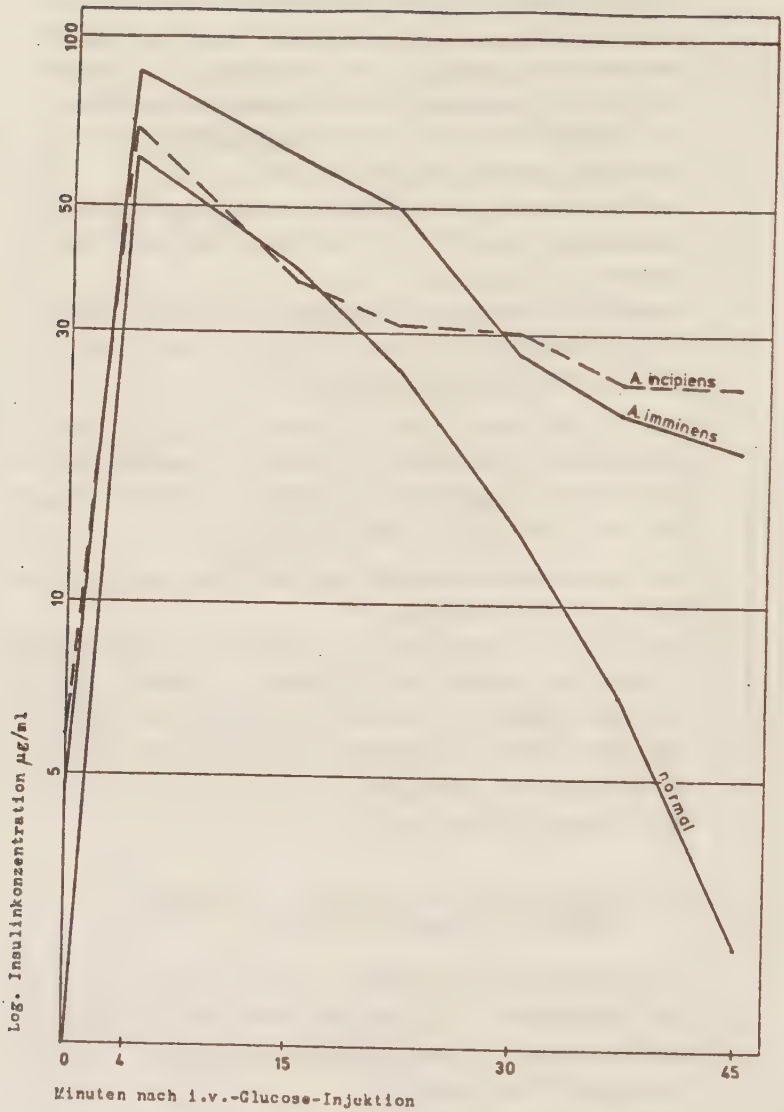


Abbildung 3: Seruminsulin (IRI) der untersuchten Patientinnen während des i.v. GTT

Schwangere mit	n		Nüchtern-Insulin i.S. in µg / ml	Insulinwerte i.S. während des i.v. GTT in µg / ml					
				4'	15'	22'	30'	37'	45'
normaler	25	$\bar{x}$	2.0 ± 0.8	67.0 ± 5.7	44.2 ± 5.3	33.4 ± 4.6	20.3 ± 3.3	12.6 ± 2.8	7.2 ± 2.1
Schwangerschaft		M	0.0	63.3	39.0	25.9	13.8	7.0	2.5
Gruppe I		M_o	2.0	79.0	59.0	45.0	30.0	19.0	9.0
		M_u	0.0	44.0	28.0	17.0	7.0	3.0	0.0
Abortus	23	$\bar{x}$	5.2 ± 1.4	99.5 ± 12.5	78.1 ± 11.2	57.4 ± 7.1	40.4 ± 6.2	31.0 ± 5.6	22.5 ± 3.9
imminens		M	4.8	87.8	63.0	49.0	28.0	21.8	19.0
Gruppe II		M_o	7.0	109.0	97.0	68.0	50.0	35.0	30.0
		M_u	1.0	56.0	43.0	34.0	23.0	14.0	10.0
Abortus incip.	25	$\bar{x}$	6.1 ± 1.0	76.6 ± 6.3	48.1 ± 5.6	39.5 ± 5.0	34.6 ± 4.3	31.4 ± 4.3	27.4 ± 3.7
sive		M	5.8	71.3	37.5	31.5	30.0	24.5	24.0
incompletus		M_o	8.0	88.0	61.0	48.0	42.0	44.0	38.0
Gruppe III		M_u	3.0	58.0	32.0	27.0	21.0	17.0	13.0

Tabelle 3: Nüchtern-Werte und Seruminsulin (IRI) der untersuchten Patientinnen während des i.v. GTT in µg / ml

Mittelwert = $\bar{x}$ ± s.e.m. , Median = M , M_o + M_u = oberer und unterer Grenzwert des 95%-Vertrauensbereiches

Während der Median für die Patientinnen mit normal verlaufender Schwangerschaft bei 0.0 µg/ml liegt, ergaben sich für die Patientinnen mit Abortus imminens bzw. Abortus incipiens Mediane von 4.8 und 5.8 µg/ml.
Der Unterschied zwischen den Basalsekretionen der Gruppen II und III ist nicht signifikant ($p > 5\%$).

Für jede der drei Gruppen von Schwangeren wurde für jeden Zeitpunkt der Blutentnahme der Mittelwert ($\bar{x}$) und der Median (M) - einschließlich Vertrauensgrenze - errechnet. (Siehe Tabelle 3)

In der Abbildung 3 sind die Mediane der Insulinsekretion in µg/ml semilogarithmisch über der Zeit aufgetragen.

Die Spitzenwerte liegen für alle drei Gruppen 4 min. nach Glucosereiz. Gruppe I erreicht 63.5 µg/ml, Gruppe II 87.8 µg/ml und Gruppe III 71.3 µg/ml.

Die Normalkurve (Gruppe I) fällt stetig ab und erreicht nach 45 min. einen Median von 2.5 µg/ml. Der Abbau des Insulins erfolgt demgegenüber bei den Frauen der Gruppen II und III verzögert. Nach 45 min. besteht zwischen den nachweisbaren Insulin - Konzentrationen der Gruppe I (2.5 µg/ml) und denen der Gruppen II und III (19.0 und 24.0 µg/ml) ein signifikanter Unterschied ($p < 5\%$).

Der Konzentrationsunterschied des Insulins zwischen den Gruppen II und III ist nicht signifikant ($p > 5\%$).

Schwangere mit	n	Progesteron i.S. in ng / ml	Gesamt - Oestrogene i.S. in ng / ml	HCG i.S. in i.E./ml	HPL i.S. in µg / ml	HCG i.U. in I.E./l
normaler Schwangerschaft Gruppe I	25	33.4 ± 1.9	3.0 ± 0.4	49.2 ± 4.6	0.6 ± 0.08	32.200 ± 7.270
Abortus imminens Gruppe II	23	39.9 ± 3.1	2.8 ± 0.3	45.5 ± 6.1	0.5 ± 0.08	24.600 ± 4.800
Abortus incipiens sive incompletus Gruppe III	25	4.3 ± 1.2	0.5 ± 0.05	5.5 ± 2.o	0.02 ± 0.004	1.860 ± 1.590

Tabelle 4: "Schwangerschafts" - Hormone i.S. und HCG i.U. der untersuchten Patientinnen , Mittelwert = $\bar{x}$ + s.e.m.

3.3 Auswertung der Hormonbestimmung von HCG, HPL, Gesamtoestrogenen und Progesteron

Die für jede der drei Gruppen von Schwangeren bestimmten Mittelwerte ($\bar{x}$) der Konzentrationen der "Schwangerschaftshormone" sind in der Tabelle 4 zusammengefaßt.
Zwischen den für die Patientinnen mit normal verlaufender Schwangerschaft ermittelten Hormon - Konzentrationen und denen der Patientinnen mit Abortus imminens besteht kein signifikanter Unterschied. Die Werte von Progesteron, Gesamtoestrogenen und HCG i.S. entsprechen dabei in beiden Gruppen annähernd den von LEYENDECKER, PATT und NOCKE in der 10. bis 16. SSW ermittelten Normalwerten. Ebenso entsprechen die Konzentrationen von HPL und HCG i.U. den Normalwerten (KYANK).

Die gegenüber den Gruppen I und II signifikant erniedrigten Hormonwerte der Patientinnen mit Abortus incipiens sive incompletus (Gruppe III) zeigen deutlich an, daß zum Zeitpunkt des GTT keine intakte Gravidität mehr besteht.

3.4 Auswertung der klinischen Anamnese

Potentielle diabetische Merkmale

In der Tabelle 5 sind die Daten für die drei Gruppen von Schwangeren zusammengestellt. Die Verteilung von diabetischen Verwandten, Totgeburten und Geburten von Kindern über 4000 g Gewicht korreliert nicht mit den in Abschnitt 3.1 nachgewiesenen, unterschiedlichen Glucosetoleranzen der Patientinnen mit normaler bzw. bedrohter Früh-Schwangerschaft.

Die Frauen der Gruppe I weisen den höchsten Anteil an diabetischen Verwandten I^{o} auf.

Schwangere mit	n	Diab.Verw. I°		Diab.Verw. II°		Totgeburten vorher *		Geburten ≥ 4000g vorher	
normaler Schwangerschaft Gruppe I	25	5	20%	2	8%	2	8%	1	4%
Abortus imminens Gruppe II	23	3	13%	2	9%	0	0	0	0
Abortus incipiens sive incompletus Gruppe III	25	1	4%	3	12%	2	8%	2	8%

Tabelle 5: Anteil der untersuchten Patientinnen mit Merkmalen des "Potentiellen" Diabetes mellitus

* erhoben wurden alle Totgeburten ; nicht nur die mit Inselzellhyperplasie , da die genaue Todesursache den Frauen oft unbekannt ist

Schwangere mit	Geburten vorher					
	0	1	2	3	Summe	$\bar{x} \pm s$
normaler Schwangerschaft Gruppe I	8	14	2	1	21	0.8 ± 0.15
Abortus imminens Gruppe II	16	7	0	0	7	0.3 ± 0.10
Abortus incipiens sive incompletus Gruppe III	11	8	4	2	22	0.9 ± 0.19

Tabelle 6: Frühere Geburten der untersuchten Patientinnen

Unter den Patientinnen mit bedrohter Schwangerschaft lassen sich nicht vermehrt Hinweise auf das Vorliegen eines potentiellen Diabetes mellitus feststellen.

Frühere Geburten

Wegen der endokrinen Umstellung des Organismus ist jede Schwangerschaft ein "Provokationstest" für den Stoffwechsel. Da bei genetisch belasteten Frauen der Diabetes mit steigender Zahl der Schwangerschaften früher manifest werden kann als bei Frauen, die bisher nicht schwanger waren (HORKY,MEHNERT), wurden die Probandinnen nach früheren Geburten befragt.

Die Mittelwerte ($\bar{x}$) der Geburtshäufigkeit (Tabelle 6) der jeweiligen Gruppe korrelieren nicht mit den unterschiedlichen Glucosetoleranzen bzw. k - Werten, die nachgewiesen werden konnten.

Frühere Aborte

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die früheren Aborte der Patientinnen.

Eine habituelle Abortneigung (bei 3 und mehr Aborten) weisen 16% der Frauen mit Abortus incipiens sive incompletus auf.
In dieser Gruppe ist auch der Mittelwert der Aborthäufigkeit ($\bar{x}$ = 1.30) gegenüber den Mittelwerten von Gruppe I und II signifikant erhöht. (In der Gruppe III lagen in Einzelfällen 6 , 7 und 15 frühere Aborte vor).

Die signifikant erhöhte Aborthäufigkeit der Gruppe III korreliert mit der für diese Gruppe ermittelten verminderten Glucosetoleranz.

Schwangere mit	n	keine Aborte		1 Abort		2 Aborte		3 Aborte		4 u. mehr Ab.		$\bar{x} \pm s$
normaler Schwangerschaft Gruppe I	25	19	76%	4	16%	2	8%	0	0	0	0	0.32 ± 0.13
Abortus imminens Gruppe II	23	12	52%	5	22%	5	22%	1	4%	0	0	0.78 ± 0.20
Abortus incipiens sive incompletus Gruppe III	25	14	56%	6	24%	1	4%	1	4%	3	12%	1.30 ± 0.49

Tabelle 7: Frühere Aborte der untersuchten Patientinnen

Histologie des aktuellen Abortmaterials

Die histologische Untersuchung des aktuellen Abortmaterials der 25 Patientinnen der Gruppe III ergab:

Proliferatives Endometrium	1
Decidua	10
Regelrechte Zotten	2

<u>Abortivei</u>

Abortivei	4
Abortivei/Windmole	6
Abortivei/Embryonalmole	2

Obwohl der histologische Befund bei einer Patientin ein proliferatives Endometrium aufwies, wurde sie aufgrund des klinischen Verlaufs und eines positiven Pregnostikon - Testes in der Versuchsreihe berücksichtigt.

Bei 4 Patientinnen der Gruppe III fand die Cürettage am gleichen Tag statt, nachdem vorher ein Glucosetoleranztest vorgenommen wurde.
Bei den anderen Patientinnen bestanden zwischen Cürettagetag und GTT folgende zeitliche Beziehungen:

1	Tag	post	GTT	bei	7 Patientinnen
2	"	"	"	"	7 "
3	"	"	"	"	4 "
5	"	"	"	"	1 "
7	"	"	"	"	1 "
9	"	"	"	"	1 "

Antikonzeptiva

Von HORKY und MEHNERT wurde unter oralen Antikonzeptiva (Oestrogen/Gestagen-Kombination) eine Verschlechterung der Glucosetoleranz festgestellt, die nach Absetzen des Präparates reversibel ist.

Schwangere mit	n	keine Anti-konzeptiva		Monate vor der Schwangerschaft aufgehört							
				1		2		3		4 und mehr	
normaler Schwangerschaft Gruppe I	25	3	12%	0	0	0	0	5	20%	17	68%
Abortus imminens Gruppe II	23	5	22%	4	17%	1	4%	2	9%	11	48%
Abortus incipiens sive incompletus Gruppe III	25	14	56%	1	4%	2	8%	0	0	8	32%

Tabelle 8: Antikonzeptiva und deren Absetzung in Monaten vor Beginn der Schwangerschaft bei den untersuchten Patientinnen

Es wäre daher möglich, daß die KH - Toleranz der untersuchten Patientinnen durch Einnahme von Antikonzeptiva mit beeinflußt worden wäre.

Aus der Tabelle 8 ist zu ersehen, wann die Patientinnen die Ovulationshemmer abgesetzt hatten.

Danach kann die Möglichkeit der Beeinflussung der ermittelten unterschiedlichen Glucosetoleranzen durch Antikonzeptiva weitgehend ausgeschlossen werden.
79.4% aller Frauen hatten die Pille entweder nie eingenommen oder der Absetzungstermin lag 4 Monate oder länger zurück.
Bei 13.7% der Frauen ist eine Beeinflussung höchst unwahrscheinlich, da die Pille 2 bis 3 Monate vor Durchführung des GTT abgesetzt worden war.

Nur in 6.8% der Fälle wäre eine Beeinflussung durch erfolgte Einnahme von Antikonzeptiva denkbar, da der Absetzungstermin nur 1 Monat zurücklag.

4.0 Diskussion der Untersuchungsergebnisse

Setzt man die Ergebnisse der Glucose- und Insulinbestimmung zueinander in Beziehung, so findet man bei der Gruppe I einen gegenüber den Gruppen II und III niedrigeren Glucosespiegel, dem eine ebenso niedrigere (im Vergleich zu den Gruppen II und III) Nüchtern - Insulinsekretion entspricht.
Der gleiche Gegensatz tritt bei den Spitzenwerten des Insulins (4 min. nach Glucosereiz) auf.
Die gegenüber dem Vergleichskollektiv erhöhten Insulinwerte der Gruppen II und III führen nicht - wie zu erwarten wäre - zu einem entsprechend verminderten Glucoseanstieg.

Trotz höherer Insulinspiegel bleiben die Glucosewerte bei den Patientinnen der Gruppen II und III höher als in der Normalgruppe.
Bei der Normalgruppe entsprechen sich der stetige Abbau der Glucose innerhalb von 45 min. und der Abfall des Insulins.
Demgegenüber erfolgt die Elimination der Glucose bei den Gruppen II und III langsamer als in der Normalgruppe; der Glucoseassimilationskoeffizient ist erniedrigt.
Bemerkenswert ist, daß bei den Gruppen II und III die Insulinwerte auf den Glucosereiz länger hochbleiben und der Serum - Insulinspiegel verzögert abfällt.

Das Ergebnis dieser Korrelation von Insulinsekretion und Glucoseassimilation der untersuchten Patientinnen weist darauf hin, daß die Wirkung des Seruminsulins bei den Frauen mit bedrohter Früh-Schwangerschaft herabgesetzt ist.

Anzumerken ist, daß der Median der k - Werte der Normalgruppe mit 3.04 im I. Trimenon weit höher liegt als im III. Trimenon der Schwangerschaft, der früher mit 1.72 bestimmt wurde (STAFFELDT), und auch den Mittelwert bei stoffwechselgesunden Nichtschwangeren übersteigt, der zwischen 1.80 und 2.0 angegeben wird (FROESCH). Dieses dürfte wohl Ausdruck der HCG - Wirkung sein, da alle anderen mitbestimmten und genannten Hormone eher eine Verzögerung der Assimilation und damit eine Verminderung des k - Wertes hervorrufen.

Es fällt auf, daß trotz gleicher HCG - Werte in der Gruppe II (Frauen mit Abortus imminens) nur ein Median von 2.03 für die k - Werte ermittelt wurde, obwohl auf den Glucosereiz mehr Insulin freigesetzt wird als bei Patientinnen der Gruppe I.

Die "Schwangerschaftshormone" wurden in der vorliegenden Untersuchung mitbestimmt. Doch auch diese zusätzlich bestimmten Hormonwerte unterscheiden sich zwischen diesen beiden Gruppen nicht.
Dieses spricht dafür, daß andere Faktoren vorhanden sein müssen, die die Glucoseassimilation beeinflussen und möglicherweise auch auf die Entwicklung der Früh-Schwangerschaft einwirken können.

Bei den Frauen mit Abortus incipiens (Gruppe III) betrug der Median der k - Werte nur 1.68. In dieser Gruppe lagen die Werte aller Schwangerschaftshormone deutlich niedriger als in den beiden anderen Gruppen, es entfällt die möglicherweise stimulierende Wirkung des HCG, jedoch ebenfalls eine möglicherweise hemmende Wirkung durch HPL, Oestrogene und Progesteron.
Die Insulinwerte hingegen liegen in dieser Gruppe ähnlich wie in Gruppe II höher als in der Normalgruppe, der Insulinabfall ist ebenfalls verzögert.

Dieser Befund spricht dafür, daß offenbar eine "gröbere" Störung der peripheren Glucoseverwertung bei diesen Frauen zu diskutieren ist.

Die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen deuten darauf hin, daß ein Zusammenhang zwischen Störungen der Früh-Schwangerschaft und dem Kohlenhydratstoffwechsel auch bei stoffwechselgesund erscheinenden Frauen nicht auszuschließen sind.

Das gegensätzliche Verhalten von Glucoseassimilation und Insulinsekretion lassen vermuten, daß nicht die Insulin - Freigabe in den β-Zellen der Langerhansschen Inseln gestört ist, sondern die periphere Wirkung des Insulins auf die Glucoseassimilation durch das Gewebe herabgesetzt ist.

Diese verminderte Insulinwirkung könnte durch eine veränderte Wirksamkeit des sezernierten Insulin selbst bedingt sein, an der Zellmembran als Wirkungsort des Insulins liegen oder am Ablauf bzw. der Enzymstruktur des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels zu suchen sein.
Aus den in dieser Arbeit angewandten Untersuchungsverfahren und den gewonnenen Ergebnissen läßt sich diese Problematik nicht klären.
Auch in der Literatur finden sich keine eindeutigen Hinweise, die eine befriedigende Antwort geben könnten.
Es bleibt zu diskutieren - da bei den Versuchen lediglich das Gesamtinsulin bestimmt werden konnte -, ob der Anteil des stoffwechselinaktiven Proinsulins über den üblichen 15% - Anteil hinaus angestiegen ist.
Untersuchungen über diesen Mechanismus stehen noch am Anfang, so daß erst weitere Versuche über diese Vermutung Aufschluß geben könnten.
Das in Streßsituationen vermehrt auftretende Kortisol stimuliert das Protein zur Bildung von Glucose über die Gluconeogenese. Die dadurch vermehrt auftretende Glucosekonzentration kann die bereits vorhandene instabile Stoffwechsellage zusätzlich belasten.

Ebenso ist zu diskutieren, ob bei den Patientinnen der Gruppen II und III die bedrohte Schwangerschaft als Streßfaktor wirkt und dadurch den KH - Stoffwechsel beeinflußt.

Vielleicht sind auch ganz andere, noch nicht bekannte Einflüsse zwischen Kohlenhydratstoffwechsel und Entwicklung der Früh-Schwangerschaft vorhanden. Die in dieser Arbeit aufgeworfene Problematik sollte weiter untersucht werden.

5.0 Zusammenfassung

Unterschiedliche Angaben einzelner Autoren über die Aborthäufigkeit bei diabetischen Stoffwechsellagen weisen darauf hin, daß die Abortfrequenz dann höher ist, wenn der Diabetes zum Zeitpunkt der Schwangerschaft noch nicht bekannt gewesen ist und erst in oder nach der Schwangerschaft diagnostiziert wurde.

Zwischen diesen erhöhten Abortraten und dem Vorliegen eines temporären, nicht bekannten und unbehandelten Diabetes mellitus kann daher ein Zusammenhang vermutet werden.

Fragestellung der vorliegenden experimentellen Arbeit ist, ob sich in der Früh-Schwangerschaft unter Frauen, deren Schwangerschaft akut bedroht ist, sich vermehrt solche mit einer instabilen Stoffwechsellage befinden.
Im einzelnen wird untersucht, ob Glucosetoleranz und Insulinsekretion dieser Patientinnen gegenüber solchen mit normal verlaufender Schwangerschaft verändert sind, ob und welchen Einfluß die Schwangerschaftshormone auf den KH - Stoffwechsel bei bedrohter Schwangerschaft haben und ob sich aus der Anamnese der Patientinnen mit bedrohter Schwangerschaft vermehrt Hinweise auf das Vorliegen eines potentiellen Diabetes mellitus feststellen lassen.

Zur Bestimmung von Glucosetoleranz, k - Wert und Insulinsekretion wurden bei 73 Schwangeren bis zum Ende des 4.Schwangerschaftsmonats der intravenöse Glucose-Toleranz-Test nach CONARD durchgeführt und das Seruminsulin radio-immunologisch bestimmt.

Innerhalb des Gesamtkollektivs von normalgewichtigen, nicht-diabetischen Schwangeren wurden die Befunde für folgende drei Gruppen ermittelt:

Gruppe I - Ein Vergleichskollektiv von 25 Patientinnen mit normal verlaufender Schwangerschaft

Gruppe II - 23 Patientinnen mit Abortus imminens

Gruppe III - 25 Patientinnen mit Abortus incipiens sive incompletus

Für die Stichprobenvergleiche der Ergebnisse wurden für jeden Einzelwert innerhalb der drei Gruppen das arithmetische Mittel und der Median (einschließlich Vertrauensbereich) errechnet. Die Gruppenunterschiede beruhen auf einer Irrtumswahrscheinlichkeit $p = 0.05$.

Die wichtigsten Ergebnisse in bezug auf die formulierten Fragestellungen sind:

- Nüchtern - Glucose der Gruppen II und III gegenüber Gruppe I signifikant erhöht
- Glucosetoleranz (k - Wert) der Gruppen II und III gegenüber Gruppe I signifikant erniedrigt
- Basale Insulinsekretion der Gruppen II und III gegenüber Gruppe I signifikant erhöht
- Verlauf Insulinsekretion der Gruppen II und III gegenüber Gruppe I mit Ausnahme der 4, 15 und 22 min. Werte signifikant erhöht
- Annähernd gleiche Hormonkonzentrationen für die Gruppen I und II. Konzentration von Gruppe III gegenüber Gruppen I und II signifikant erniedrigt
- Frequenz früherer Aborte in der Gruppe III signifikant gegenüber Gruppen I und II erhöht

Die gegenüber dem Vergleichskollektiv verminderte Glucosetoleranz der Patientinnen mit bedrohter Schwangerschaft zeigt bei gleichzeitig signifikant erhöhtem Seruminsulin eine instabile Stoffwechsellage an.

Sie kann auf eine verminderte Wirkung des Insulins zurück zu führen sein.

Die ermittelten Hormonkonzentrationen schließen die Möglichkeit eines endokrinen Abortes bei der Gruppe II aus.

Die Ergebnisse der Arbeit weisen darauf hin, daß Ursache für die Bedrohung der Früh-Schwangerschaft Störungen im KH - Stoffwechsel sein können, die eher in der Peripherie und nicht so sehr in der Produktionsart des Insulins zu sehen sind.

6.0 Literatur

1. BELLMANN,O., PATT,V.,LEYENDECKER,G.,NOCKE,W.: Serum-HPL-Konzentration in Fällen von normalem und pathologischem Schwangerschaftsverlauf im Vergleich zu anderen endokrinen Parametern. Archiv f. Gynäkologie 214,1-4, 443, 1973

2. BERLE,P.: Der Wert von Hormonbestimmungen für die Beurteilung der Placentafunktion in der Spätschwangerschaft. Dtsch.med.Wschr. 98, 1973

3. BOYNS,D.R., JARRETT,R.J.,KEEN,H.: Intestinal hormones and plasma-insulin Lancet 1966, I, 409

4. BÜHLMANN,A.A., FROESCH,E.R. u.M.: Pathophysiologie Springer Verlag, 1972

5. BUSCH,W., STAFFELDT,K., NEVINNY-STICKEL,J.: Die Überwachung der bedrohten Frühschwangerschaft durch Kontrolle der HCG- und Pregnandiol-Ausscheidung. In: Dudenhausen, SALING,J.W. und E. Perinatale Medizin, Bd. V, S.33 G. Thieme, Stuttgart 1974

6. CAMPBELL,R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin. Thieme Verlag, Stuttgart 1971

7. COELINGH BENNINK,H.J.T., SCHREURS,W.H.P.: Brit.med.J. S.13, 1975, zitiert aus selecta 46, 1975

8. CRISTOFOLINI,M.P., BEYER,J.,SCHÖFFLING,K.: Der Einfluß von Choriongonadotropin auf Glucosetoleranz und Insulinsekretion. 4.Kongreß Dtsch.Diab.Ges. Ulm 51, 1969,279

9. DAWEKE,H., HÜTER,K.A. u.M.: Diabetes und Schwangerschaft. Dtsch.med.Wschr. 35, 1970

10. FELIG,P.: Die Pathophysiologie des Diabetes mellitus. Sandorama, 1975

11. FROESCH,E.R.: Diagnose des Diabetes mellitus. In: LABHARD,A.: Klinik der inneren Sekretion 2.Auflage S. 841 Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1971

12. FUCHS,F., KLOPPER,A.: Endocrinology of Pregnancy. Harper and Row, 1971

13. FUCHS,V. u.A.: Die HCG-Werte und der Funktionszustand der feto-placentaren Einheit. Zentralblatt f. Gynäkologie 27, 1973

14. GEIGY: Wissenschaftliche Tabellen, Basel 1960

15. GRABNER,W.u.A.:Nachweis incretonischer Funktionsstörungen bei chr. Pankreatitis. Dtsch.med.Wschr. 99, 1974, 445-448

16. GRÖSCHEL-STEWART,U.: Placentahormone. Mat. Med. Nordm. 22, 1970

17. GRUMBACH,M.M. u.A.: Regulation of secretion of HCS. In: Berson u. Yalow: Methods in investigatve and diagnostic endocrinology, part III, 807

18. HADDEN,D.R.: Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn H.W.Sutherland, J.M.Stowers, 1975

19. HAGEN,A.: Blood sugar findings during pregnancy in normal and possible prediabetics Diabetes 10, 438, 1961

20. HALLER,H.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft. Dtsch.Gesundh.-Wes. 18, 1963, 1338

21. HAMBSCH,K., FIEDLER,M.: Diabetiker - Fibel. Hirzel Verlag, Leipzig 1975

22. HATTINGBERG,M.M. u.A.: Die Differenzierung der pathologischen Glucosetoleranz. Dtsch.med.Wschr. 7, 1975

23. HEISIG,N.: Diabetes und Schwangerschaft. Thieme Verlag, Stuttgart, 1975

24. HEISIG,N.: Diabetestherapie in der Schwangerschaft. Dtsch.med.Wschr. 96, 1971

25. HEISIG,N.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Choriongonadotropin auf die Glucosetoleranz. Verl. der Wiener Akademie, Wien 1971

26. HEISIG,N., KÜHNE,J.jr.: Vereinfachte intravenöse Glucosebelastung zur Diabetesdiagnostik in der Schwangerschaft Dtsch.med.Wschr. 27, 1971

27. HINKERS,H.J.: Die Glucosetoleranz während des Zyklus bei genetisch belasteten und unbelasteten Frauen Geburtshilfe und Frauenheilkunde 33, 1973

28. HOECHST AG, Pharm.-Med.-Abt.: Praktische Hinweise zur Diabetes-Behandlung.
Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt, 1973

29. HORKY,Z., FISCHER,U.,WAPPLER,E.: Schwangerschaft bei Diabetes mellitus.
Fischer Verlag, Stuttgart 1969

30. HOUSSAY,B.A.: Other Hormones. -
In: Williams,R.H.: Diabetes
New York 1960, 233

31. HÜTER,K.A.: Latenter und manifester Diabetes mellitus.
Gynäkologe, Bd.1, H2, 1968

32. HÜTER,K.A., BLANK,H.: Bedeutung, Erkennung und Behandlung prädiabetischer Stoffwechselsituation in der Schwangerschaft.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 22, 1962

33. HÜTER,K.A.: Diabetes und Schwangerschaft.
In: Diabetes im Bild,
Farbwerke Hoechst AG, Frankfurt 1972

34. JONES,W.S.: Diabetes in pregnancy.-
Amer.J.Obstet.Gynec. 66, 322, 1953

35. JOSIMOVICH,J.B.: Severity of erythroblastosis fetalis determined by hormone measurement.
J.Amer.med.Ass. 208, 1969, 2005

36. KARLSON,P.: Lehrbuch der Biochemie, 6.Auflage
Thieme Verlag, Stuttgart 1967

37. KEIDEL,W.D. u.M.: Lehrbuch der Physiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart 1967

38. KYANK,H., SOMMER,K.H.,SCHWARZ,R.: Lehrbuch der Geburtshilfe.
Verlag Thieme, Leipzig 1971

39. LEYENDECKER,G., PATT,V.,NOCKE,W.: Radioimmunologische Bestimmung von HCG und Steoriden im Plasma in Fällen von normalen und pathologischen Schwangerschaften.
Archiv f. Gynäkologie 214,1-4, S.438, 1973

40. MAYER,J.G., SCHIEFER,J.,KNEIP,R.: Diabetische Stoffwechselstörung bei Schwangeren als Ursache von Encephalopathien beim Kind.
Münch.med.Wschr. 109, 2405, 1967

41. MEHNERT,H.u.M.: Diabetologie in Klinik und Praxis.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1975

42. MEHNERT,H.: Potentieller Diabetes.
Dtsch.med.Wschr. 28, 1972

43. MOHNIKE,G.: Gravidität und Partus bei Diabetes mellitus.
Antwort auf Anfrage
Dtsch.med.Wschr. 88, 1963, 1410

44. PEDERSEN,J.: Diabetes and Pregnancy.
In: Handbuch des Diabetes mellitus, hrsg. von E.F. Pfeiffer
Lehmann, München 1971, 503

45. PFEIFFER,E.F.: Handbuch des Diabetes mellitus.
Lehmann, München 1971, 127

46. SERRANO-RIOS,M., PRIETO,J.C.,CIFUENTES,J.: Humanes Chorion-Somato-mammotropin (Placenta-Laktogen)
Münch.med.Wschr. 116, 1974, Nr. 38

47. SINGER,W., DESJARDINS,P.,FRIESEN,J.: Human placental lactgen.
Obstet. Gynec. 36, 1970, 222

48. SPELLACY,W.N.: Carbohydrate Metabolism in Pregnancy and the Newborn.
H.W. Sutherland, J.M. Stowers, 1975

49. STAFFELDT,K.: (Habilitationsschrift)

50. STAFFELDT,K., SCHÖFFLING,K.,BEYER,J.: Insulinsekretion und Glucosetoleranz in der normalen Schwangerschaft und bei potentiellem Diabetes mellitus.
Archiv f. Gynäkologie 214, 1973, 1-4

51. STAFFELDT,K., BUSCH,W.,SCHÖFFLING,K.,BEYER,J.: Glucoseassimilation und Insulinsekretion während und nach der Schwangerschaft bei Frauen ohne und mit späterer Einnahme von Ovulationshemmern.
In: Dudenhausen,J., Saling E., Schmidt,E.: Perinatale Medizin, Bd. VI, 39,
G. Thieme, Stuttgart 1975

52. STRETTEL,W.: Streß stört Glucosehaushalt.
selecta 48, 1973

53. TURNER,D.S., MC INTYRE,N.: Stimulation by glucagon of insulin release from rabbits pancreas in vitro.
Lancet. 1966, J, 351

54. TYSON,J.E., BARNES,A.C.,MARIMEE,T.J.,MC KUSICK,V.A.:
Isolated groth hormone deficiency:
Studies in pregnancy. J. cli. Endocr.
Metab. 31, 1970, 147

55. WORM,M.: Diabetes mellitus und Schwangerschaft
Akademie-Verlag, Berlin 1959

56. YALOW,R., BERSON,S.: Methode in investigative and
diagnostic andocrinology
2B, Part III,
North-Holland Publishing Company
Amsterdam, London, 1973

Herrn Professor Dr. med. K. Staffeldt danke ich
fur die wertvolle Unterstützung bei der Auswahl
und Pearbeitung des Dissertationsthemas

Lebenslauf

Name: Gisela Hirsch-Flader, geb. Flader
geb. am 25.10.1943 in Glauchau (Sachs.)

Eltern: Heinz Flader und Ehefrau Elfriede, geb. Kahle

Heirat: am 3.9.1971 Gerhard Hirsch

Kinder: May-Brit Hirsch, geb. am 4.12.1971
Lenz-Mirko Hirsch, geb. am 14.7.1975

Schulen: 1950 - 1958 Grundschule in Karl-Marx-Stadt
1958 - 1960 Lehre als Kontoristin
1960 - 1965 Neusprachliches Gymnasium in Berlin
Abitur September 1965

Studium: WS 1965/66 Beginn des Medizinstudiums an der FU-Berlin
WS 1969/70 Physikum in Berlin
Winter 1973 Staatsexamen in Berlin

Medizinalassistentenzeit:

16.3.1973 - 15.7.1973 Gynäkologie und Geburtshilfe in der Universitätsfrauenklinik der Freien Universität Berlin

1.8.1973 - 30.11.1973 Chirurgie im Städt.Krankenhaus f. Chronisch- und Alterskranke in Charlottenburg

1.12.1973 - 31.1.1974 Innere Medizin im Städt.Krankenhaus f. Chronisch- und Alterskranke in Charlottenburg

1.2.1974 - 15.4.1974 Innere Medizin im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin

31.3.1974 Approbation

Ärztliche Tätigkeit:

1.5.1974 - 30.9.1976 Assistenzärztin im Krankenhaus "Maria Trost" in Berlin-Lankwitz, Innere Medizin

seit dem 1.11.1976 im Krankenhaus der Berliner Vollzugs-Anst. als Assistenzärztin in der Abt. für Psychiatrie und Neurologie tätig.